

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

626

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Édouard FABRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital Départemental de la Seine.

Né le 2 mars 1906, à Saint-Sulpice (Tarn)

Les accidents cutanés et muqueux du Barbiturisme

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

**Les accidents cutanés et muqueux
du Barbiturisme**

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'Etat*)

PAR

Édouard FABRE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital Départemental de la Seine.

Né le 2 mars 1906, à Saint-Sulpice (Tarn)

Les accidents cutanés et muqueux du Barbiturisme

Président de Thèse : M. TANON, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	BOUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	N. FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MAHCEL LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en-	GUILLAIN.
céphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	LENNORMANT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses.....	GRÉGOIRE.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	JEANNIN.
Clinique thérapeutique médicale.....	J.-L. FAURE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	RATHERY.
Clinique propédeutique.....	LEMAITRE.
Clinique de la tuberculose.....	PIETRE DUVAL.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	SERGENT.
	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire.....	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MM.

ALAJOUANINE . . .	Neurologie et psychiâtr.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
AUBERTIN. . . .	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri.	Pathologie médicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
BROcq	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
BRULÉ	Pathologie médicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
BUSQUET. . . .	Pharmacologie.	MONDOR. . . .	Pathologie chirurgicale.
CADENAT. . . .	Pathologie chirurgicale.	MOREAU. . . .	Pathologie médicale.
CATHALA. . . .	Pathologie médicale.	MOULONGUET. .	Pathologie chirurgicale.
CHABROL. . . .	Pathologie médicale.	MOURE.	Pathologie chirurgicale.
CHAILEY-BERT.	Physiologie.	OVERLING. . . .	Anatomie pathologique.
CHEVALLIER. . .	Pathologie médicale.	OLIVIER. . . .	Anatomie.
DOGNON. . . .	Physique.	PIÉDELIEVRE. .	Médecine légale.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.	PORTES.	Obstétrique.
ECALLE	Obstétrique.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
FEY.	Urologie.	RICHET FILS. . .	Physiologie.
GASTINEL. . . .	Bactériologie.	SANNIÉ.	Chimie biologique.
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphili-
DE GAUDART			graphie.
d'ALLAINES. . .	Pathologie chirurgicale.	TROISIER. . . .	Pathologie expérimentale et comparée.
GIROUD.	Histologie.	VALLERY-RADOT	
HALPHEN. . . .	Oto-rhino-laryngologie.	(Pasteur). . . .	Pathologie médicale.
HARVIER	Pathologie médicale.	VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
HAZARD.	Pharmacologie.	VELTER.	Ophthalmologie.
HUGUENIN. . . .	Anatomie pathologique.	VIGNES.	Obstétrique.
JOANNON. . . .	Hygiène.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

MM.

LEQUEUX.	Obstétrique.	RETTERER.	Histologie.
LEROUX.	Anatomie pathologique.	ZIMMERN.	Physique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAI.	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER.	Clinique obstétricale.
MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

En gage de profonde affection.

A MON PERE

Dont la vie sera pour moi un exemple.

A MON FRERE

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE

le DOCTEUR PAUL LAURENS

Victime de la science qu'il aimait tant.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté

Officier de la Légion d'honneur

Pour le grand honneur qu'il nous fait.

A LA MEMOIRE DE

Monsieur le DOCTEUR ENRIQUEZ

Le merveilleux clinicien de la Pitié.

A Monsieur le DOCTEUR C. LIAN

Professeur Agrégé à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Tenon

Chevalier de la Légion d'honneur

*Dont nous nous rappellerons toujours le bel
enseignement et le magnifique esprit de
recherche.*

A Monsieur le DOCTEUR HENRI FRANÇAIS

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Médecin de la Maison Départementale de la Seine,

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous honorer de son ami-
tié. Sa grande bonté aura été pour nous
une belle leçon.*

A Monsieur le DOCTEUR MARCEL SENECHAL

Chirurgien de la Maison Départementale de la Seine

Chevalier de la Légion d'honneur

A qui nous devons beaucoup.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE PARIS

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT :

Monsieur le PROFESSEUR BEZANÇON (F.), (St-
Antoine),
Monsieur le DOCTEUR JACOB (Consultation de
Médecine de Lariboisière),
Monsieur le DOCTEUR LIAN (Tenon).

INTERNAT :

A l'Hôpital Départemental de la Seine

Monsieur le DOCTEUR HENRI FRANÇAIS,
Monsieur le DOCTEUR RAYMOND FRANÇAIS,
Monsieur le DOCTEUR MARCEL SENECHAL,

AUX MEDECINS
DE L'HOPITAL DEPARTEMENTAL DE LA SEINE

Monsieur le DOCTEUR FRANÇOIS DAINVILLE

*Qui a bien voulu en maintes circonstances,
nous manifester sa sympathie.*

Messieurs les DOCTEURS DESCOLA, ENGEL,
MUNCH, PELLETIER.

A Monsieur le DOCTEUR JACQUES DELARUE
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Chef de Clinique à la Faculté

A notre cher « Conférencier ».

A MES CAMARADES
de la Salle de Garde de Nanterre

En souvenir de belles années.

A Monsieur le DOCTEUR JEAN BARDOU

En témoignage d'amitié.

INTRODUCTION

« Il portait aussi le bâton d'Esculape, d'un bois rugueux à nœuds multiples, pour marquer les difficultés de cet art plein d'écueils et la longueur du temps qu'il faut employer pour s'y rendre habile ».

Dr GASTON BAISETTE,

Hippocrate, p. 132.

Le diagnostic des comas est un des chapitres les plus délicats de la médecine d'urgence, un des plus importants aussi à cause des conséquences thérapeutiques qui en découlent. Aussi lorsque le Docteur BRUN nous proposa il y a quelques mois le sujet de cette thèse, avons-nous pensé au grand honneur qu'il nous faisait en nous confiant les observations de ce qu'il avait appelé avec le Professeur VILLARET et le Docteur DESOILLE, les ulcérations cutanées au cours du barbiturisme ; elles apparaissent le plus souvent très tôt au cours du coma barbiturique et c'est en dire l'importance diagnostique. Nous devons remercier spécialement le Docteur BRUN de l'enseignement que nous en avons reçu lors de ses trop rares passages à la Maison Départementale de la Seine.

Nous avons l'intention de diviser notre sujet de la manière suivante :

- A. Historique ;
- B. Le barbiturisme ;
- C. Les accidents anaphylactiques ;
- D. Les accidents biotropiques : les érythèmes infectieux ;
- E. Les accidents toxiques : les bulles, les vésicules, les ulcérations ;
- F. Conclusions.

Il nous a paru logique de grouper les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme en trois grandes classes suivant les conceptions pathogéniques que nous avons adopté. Il nous sera ainsi plus facile de définir les caractères communs à chacun de ces groupes.

Les différentes observations que nous avons l'intention de citer seront intercalées dans le courant de ce travail et non dans un chapitre spécial ; cela nous a paru plus conforme au souci de la clarté des pages qui vont suivre.

LE BARBITURISME

On désigne sous le nom de barbiturisme, l'intoxication par les hypnagogues dérivés de la malonylurée. On emploie en thérapeutique principalement les corps suivants : le véronal, le gardénal ou luminal, l'alloval, le dial, le somnifène, le sonéryl, le rutonal.

A quelle dose, verrons-nous apparaître l'intoxica-

tion ? Rien de moins précis. On a vu (H. VILCOX), des cas mortels avec une dose de 0 gr. 60 de véronal, TARDIEU et CAMPS ont vu guérir un malade ayant absorbé 24 gr. de véronal ; sachons que l'état du foie comme l'ont montré TRÉMOLIÈRES et TARDIEU commande la susceptibilité de l'organisme de chaque malade à cette médication. Disons aussi que les doses habituellement toxiques de véronal sont entre 1 et 14 grammes et, le plus souvent mortelles au-dessus de 5 grammes.

Description clinique

Période prodromique. — Les troubles commencent à apparaître vingt-cinq à trente minutes après la prise du médicament.

A ce moment là, surviennent des vertiges, des nausées ; le malade titube et ressemble à un homme pris de boisson. Si la dose ingérée est minime et l'organisme sain, là s'arrêtent tous les symptômes qui constituent le tableau clinique du *véronalisme léger*.

Si la dose est plus forte, à ce moment va survenir l'élément caractéristique de l'intoxication barbiturique : le coma. Parfois précédé de phénomènes décrits par KARFT EBING en Autriche sous le nom de « *Schlafrauch* » de fumée du sommeil, et dont la fugue d'une demi-heure précédant le coma, d'une malade d'André TARDIEU, est un exemple.

Le coma. — Il peut présenter plusieurs degrés :

A. — *Coma léger.* — Étendu sans mouvements, le malade paraît dormir profondément. Des appels, des

excitations douloureuses font sortir momentanément le malade de sa torpeur, mais il y retourne presque aussitôt. Ne dirait-on pas un tableau d'encéphalite léthargique ? L'analogie est parfois frappante.

B. *Coma profond*. — Membres inertes, résolution musculaire profonde, abolition des réflexes, suppression des sensibilités tactiles et sensorielles. Rien ne peut faire sortir le malade de cet état. La respiration est lente et profonde, le pouls régulier ; les troubles des sphincters sont constants (incontinence ou rétention).

Fièvre légère. Pupilles souvent en mydriase, le réflexe d'accommodation à la lumière est paresseux ou aboli. Hypersécrétion salivaire, sueurs profuses, convulsions toniques ou cloniques ; pâleur ou congestion des traits. Tels sont les signes principaux de ce coma. Un degré de plus et nous avons le :

Carus. — C'est un coma très profond, auquel s'ajoutent des soubresauts tendineux, un pouls petit, rapide, à peine perceptible, une respiration plus profonde, plus lente, plus stertoreuse ; quelquefois rythme de CHEYNE STOKES de mauvais pronostic. Myosis. On trouve une autre forme d'intoxication que l'on appelle le :

Coma vigil. — Dans lequel à des périodes léthargiques à prédominance diurne succèdent des périodes de délire avec agitation ataxo-adrinamique à prédominance nocturne.

On peut encore constater un délire aigu avec hallucinations visuelles ou auditives.

Durée. — Elle est de trois heures à six jours et nul-

lement en rapport avec la gravité de l'intoxication. La guérison est très fréquente. La mort est due à des lésions broncho-pulmonaires ou cardio-vasculaires. Dans les cas mortels, on a presque toujours constaté l'augmentation de l'urée sanguine.

Le diagnostic se basera sur trois ordres de faits :

1° L'anamnèse ;

2° Les caractéristiques du coma ;

3° Les examens de laboratoire qui décèlent l'hypnagogie dans le sang et dans les urines.

Les formes cliniques comprennent les diverses modalités du coma que nous avons décrites ; nous y ajouterons :

Le barbiturisme apyrétique dans l'intoxication chronique.

La toxidermie barbiturique qui est l'objet de notre travail et que nous allons maintenant aborder.

HISTORIQUE

En 1903, MERCK (de Darmstad), prépare industriellement d'après les indications d'Emile FISCHER et de VON MERING, un corps synthétique complexe, doué de propriétés hypnotiques ; le diethylmalonylurée ou véronal ; la thérapeutique s'en emparait aussitôt et moins de deux ans après, KUHN signalait un cas d'empoisonnement par le dérivé de la malonylurée. La même année, en 1905, P. WEILL en France étudiait son action sur le sang.

Dès 1907, on signale des cas d'exanthème dus à l'emploi du nouvel anesthésique ; en différentes publications ce sont, en Allemagne, ZENGERLY, en Amérique William HOUSE, L. DUNCAN-BULCKLEY et surtout la célèbre auto-observation de Paul G. WOOLEY (de Bangkok).

H.-B. ORMSBY (de Cleveland) en 1908, décrit une éruption due au véronal. En Allemagne, en 1911, une auto-observation de KLAUSSER à propos d'un érythème polymorphe et en Angleterre en 1913, Georges PERNET apporte sa contribution à la question avec une belle observation.

Depuis la dernière guerre, l'emploi thérapeutique des différents dérivés de la malonylurée s'est considérablement répandu et comme au surplus la vente de ces puissants hypnagogues n'a pas été réglementée on

a assisté à l'apparition de troubles divers dus à l'emploi trop longtemps prolongé de ces produits ou à leur absorption en quantité massive dans un but de suicide, ou même criminel comme l'a tristement montré une célèbre et récente affaire. Dans tous les pays on a beaucoup publié sur cette question ; nous noterons en particulier, les travaux de PARKES-WEBER. En France, de nombreux auteurs ont étudié les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme. En 1922, DIVRY (de Liège) et MARCHAND en 1923 en décrivent plusieurs formes cliniques.

En 1924, se place un travail important sur les intoxications aiguës par les barbituriques qui est la thèse d'André TARDIEU, auteur qui a apporté une grande contribution à la question.

Les travaux se succèdent, insistant sur les diverses manifestations cliniques du barbiturisme, tels sont ceux de LESPINE qui publia une très curieuse observation en 1924 ; de CORNIL et LEGRIS en 1925 et de CAUSSADE, André TARDIEU, LACAPÈRE et LEJARD, de LEROY (A.) en 1926, ou bien échafaudant des hypothèses pathogéniques ; PASTEUR - VALLERY - RADOT, LORTAT-JACOB et BLARMOUTIER en 1925, MILIAN et LENORMANT en 1927, J. DEREUX (de Lille) en 1928.

La question des érythèmes barbituriques a été traitée dans son ensemble par TARDIEU et CARTEAUD en 1928, par VANIER en 1930, enfin tout récemment en février 1933 par MAILLARD, Françoise LÉVY et FIEHRER.

En octobre 1932, VILLARET, BITH et DESOILLE publiaient plusieurs observations relatant des ulcérations

cutanées dues aux barbituriques ; c'était la première fois que, tant en France qu'à l'étranger, on décrivait ce nouveau trouble. Deux publications les ont confirmées en 1933, celle de CASTRE et BOULARD et celle de Paul SAINTON.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX ET PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS CUTANÉS ET MUQUEUX DU BARBITURISME

Avant d'entreprendre l'étude détaillée de ces accidents, essayons de voir quels en sont les caractères généraux.

Causes prédisposantes

L'âge. — L'intoxication aiguë se rencontre surtout chez les jeunes hommes ou les jeunes femmes et chez eux surtout on trouvera des accidents cutanés et muqueux d'allure infectieuse. Chez les malades au delà de 50 ans, nous rencontrerons des accidents d'allure toxique.

Le sexe n'a aucune influence sur l'apparition des exanthèmes. La proportion est nettement en faveur des femmes, mais songeons que l'organisme délicat de celles-ci et leur instabilité nerveuse en fait des habituées de cette médication.

La cellule hépatique. — TRÉMOLIÈRES et TARDIEU ont insisté tout particulièrement sur le rôle du foie dans la genèse des complications barbituriques. Dans le sujet qui nous occupe, ce sont surtout des accidents

d'allure toxique qui paraissent dépendre de l'insuffisance hépatique.

Dates d'apparition. — Elles surgissent dans le cinquième des cas de barbiturisme.

1° *Eruptions très précoces.* — PASTEUR-VALLÉRY-RADOT et BLAMOUTIER ont rapporté une observation où les accidents étaient survenus un quart d'heure après la prise du médicament affectant ainsi un accident anaphylactique ;

2° D'autres dermatoses sans apparaître aussitôt, ont été néanmoins décelées très tôt et cela surtout pour les ulcérations décrites par VILLARET, BITH et DESOILLE.

3° Enfin, certaines toxidermies apparaissent du 8^e au 12^e jour. Elles s'accompagnent de fièvre et affectent l'allure générale d'une maladie infectieuse.

La dose. — Très variable suivant la susceptibilité du sujet. PAUL SAINTON a vu des ulcérations et un rash scarlatiniforme se produire chez une femme qui avait pris 0 gr. 01 de phenylméthyl malonylurée par jour pendant six jours.

La durée. — Pour certains accidents, il suffit de diminuer les doses toxiques du médicament pour les voir disparaître. Pour d'autres, il faut le supprimer complètement. Enfin, dans les cas d'empoisonnement, les éruptions infectieuses durent de huit à quinze jours. Quant aux autres accidents, ils ont une durée variable de huit jours à deux mois pour les escharres par exemple.

Leur aspect. — De ce qui précède, nous pouvons

conclure à la diversité des caractères des accidents cutanés.

Ils se manifestent en effet, de multiples façons : tantôt ce sont des éruptions de type scarlatiniforme, morbiliforme, rubéolique, érysipelateux, tantôt dermatoses érythémato-pustuleuses, bulleuses, pemphigoïdes, tantôt des ulcérations, des escharres.

Nous étudierons plus loin leurs caractères propres.

« Leur pathogénie a été très discutée. Certains auteurs avec LORTAT-JACOB et PASTEUR-VALLÉRY-RADOT les imputent à la seule intoxication. W. MÉNINGER distingue une éruption précoce de type urticarien, réaction d'anaphylaxie et une éruption tardive toxique. On a invoqué l'action de la lumière et fait jouer un rôle aux phénomènes de photo-sensibilisation, en s'appuyant sur le fait que les barbituriques déclenchent l'apparition d'hématoporphyrine. MILIAN frappé par le fait que certaines de ces éruptions apparaissent au 9^e jour, leur attribue une origine biotropique (sauf en ce qui concerne les formes bulleuses et vésiculeuses nettement toxiques). TARDIÉL et CARTEAUX ont enfin défendu l'hypothèse d'un déséquilibre organo-végétatif conditionnant les phénomènes de biotropisme et de photo-sensibilisation ».

Ainsi s'expriment DUVOIR et DESOILLE ce qui nous montre que les auteurs sur cette question sont loin de s'entendre.

Nous pensons que la vérité doit résider dans un juste milieu et nous faisons nôtre la pensée de MILIAN lorsqu'il dit : « Si, je suppose, en présence de phénomènes

déclarés toxiques chez un sujet qui a reçu un médicament quelconque, vous cherchez à faire la part des divers facteurs que nous venons d'envisager, vous pourrez dire que sur cent individus qui éprouvent des dommages à la suite de l'administration de médicaments à dose thérapeutique, il y en a peut-être un qui fait de l'anaphylaxie, neuf qui font des phénomènes toxiques et environ quatre-vingt-dix qui présentent des phénomènes biotropiques ».

C'est pour cela, que nous diviserons les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme en trois grandes classes pathogéniques que nous traiterons dans l'ordre suivant :

- Les accidents anaphylactiques,
- Les accidents biotropiques,
- Les accidents toxiques.

LES ACCIDENTS ANAPHYLACTIQUES

Le malade ayant absorbé une première fois une dose toxique ou non de médicaments se trouve sensibilisé dans certaines conditions qu'il ne nous est pas capable actuellement de définir. Quoi qu'il en soit, étant soumis plus tard à cette même médication, même à doses insignifiantes, il voit se développer dans les minutes qui suivent des accidents cutanés divers. Deux caractères fondamentaux distinguent par conséquent ces accidents :

1° L'absorption antérieure de ce médicament ou d'un médicament très voisin chimiquement ;

2° La rapidité foudroyante (quelques minutes) avec laquelle surviennent les accidents lors d'une prise ultérieure.

Ces faits là sont rares, mais non exceptionnels. Nous allons citer une observation très démonstrative présentée le 6 novembre 1925 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, par PASTEUR, VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER sous le titre : « Accidents cutanéomuqueux provoqués chez le même malade par le véronal et par un autre produit de la série barbiturique ».

OBSERVATION I

M^{me} L..., âgée de 39 ans, eut en 1912 de gros ennuis à la suite desquels, ayant perdu tout sommeil, elle prit

pendant trois semaines, tous les soirs, 50 centigrammes de véronal en cachet. Puis, pendant six mois, elle remplaça ce médicament par du chloral qu'elle absorba quotidiennement à la dose de 2 grammes.

Dans les années qui suivirent, elle reprit de temps à autre du véronal, toujours à la même dose de 0 gr. 50.

En 1921, on l'opéra d'un kyste de l'ovaire ; on fit une ovariectomie double, à la suite de laquelle elle présenta divers troubles en rapport avec cette ménopause précoce.

En avril 1923, elle souffrit d'une urticaire légère et passagère ayant fait son apparition après l'absorption d'un « dépuratif », dont elle ignore la composition.

En octobre de la même année, elle eut une nouvelle poussée urticarienne qui fut intense et dura plus longtemps.

A la fin de janvier 1924, à la suite d'une vive émotion, elle présenta de nouveau une éruption généralisée ressemblant aux précédentes.

Jusqu'à cette époque, elle prenait de temps à autre des hypnotiques variés. Elle ne se souvient pas si elle absorbait encore du véronal. Mais, à partir de mars jusqu'à juillet 1924, souffrant toujours d'insomnies, elle ne prit, pour lutter contre celles-ci, que des préparations bromurées dans lesquelles n'entrait pas de véronal : elle est très affirmative sur ce point.

Le 4 juillet 1924, elle absorbe, à 21 heures, un cachet de 0 gr. 50 de véronal ; une demi-heure après environ, elle accuse une sensation de prurit à la face antérieure des bras et des avant-bras, aux yeux et autour de la bouche. Le lendemain matin, elle constate que, sur les bras surtout, mais aussi en d'autres régions du corps, dos, racines des membres inférieurs notamment, est apparue pendant la nuit une éruption qui devient bientôt très prurigineuse. Cette éruption, d'as-

pect érythémato-papuleux, dura huit jours et n'épargna aucune partie des téguments. Les muqueuses furent très atteintes : les lèvres étaient énormes, tendues, boursoufflées et couvertes d'épaisses croûtes sous lesquelles se trouvaient de multiples petites ulcérations ; sur les joues, le voile du palais, la langue, on constatait de larges surfaces ulcérées saignant facilement ; les paupières étaient œdématisées, les conjonctives injectées. La langue resta saburrale pendant une semaine.

L'érythème disparu, la malade remarqua, sur la face antérieure du thorax et surtout sur la face antérieure des avant-bras, de larges taches pigmentaires brun foncé. Elles ne pâlirent qu'au bout de plusieurs mois et ne disparurent jamais complètement.

Pendant les treize mois qui suivirent ces manifestations, la malade prit fréquemment de l'aspirine, des préparations bromurées, sans jamais présenter de lésions cutanées d'aucune sorte.

Le 18 août 1925, à 21 heures, elle prend vingt gouttes de somnifène. Un quart d'heure ne s'est pas écoulé qu'elle accuse une sensation de tension de la face ; en quelques minutes, celle-ci est le siège d'un œdème énorme qui se développe surtout au niveau des lèvres et des paupières et déforme véritablement le visage. La malade passe une nuit très pénible, accuse quelques signes digestifs et surtout un prurit intense qui s'étend à toute la surface cutanée.

Le lendemain matin, elle constate une éruption de placards sur le tronc et les membres qu'elle dénomme « urticaire » ; elle se plaint de malaise général, et surtout d'une sensation de tension prurigineuse à la face qui s'explique aisément par l'œdème blanc et lisse qui a envahi toute la figure.

Nous la voyons le 19 août 1925, dans la matinée.

Elle est méconnaissable. Les joues, les lèvres, les régions péri-orbitaires sont tuméfiées par un œdème blanc, douloureux au moindre contact et très prurigineux. Les conjonctives sont injectées, les yeux pleurent. La malade n'ouvre que très difficilement la bouche, gênée surtout par la distension œdémateuse labiale et péri-buccale. Sur tout le corps, existe un érythème polymorphe typique, érythémato-papuleux : ce sont des taches congestives nummulaires ou lenticulaires dont le centre est plus coloré que la périphérie ; les unes sont planes, d'autres sont papuleuses, certaines sont déprimées à leur centre, d'autres sont discoïdes. Certains éléments ont un centre purpurique ; d'autres sont de teinte livide, avec une bordure vermillonnée. Quelques-uns forment des taches marginnées.

Les éléments, de nombre assez considérable, sont disséminés surtout au niveau de la face dorsale des mains, des poignets, des avant-bras, des coudes, à la nuque, au front, aux genoux et aux hanches. La malade accuse un prurit intolérable. Elle est courbaturée, se plaint de céphalée légère ; sa langue est saburrale.

Dès ce jour, la malade se met au lit. Elle prend chaque matin, pendant trois jours consécutifs, 10 grammes de sulfate de soude.

Dès le troisième jour, les signes généraux disparaissent, les lésions cutanées s'effacent. En huit jours, celles-ci ont presque entièrement disparu, sans qu'il se produise de desquamation. Seules persistent en divers points des téguments (avant-bras, nuque, partie supérieure du dos), au niveau des éléments précédemment décrits d'érythème polymorphe, des taches pigmentaires qui s'estompent petit à petit.

Actuellement, cette femme jouit d'une bonne santé. Elle ne présente aucune lésion viscérale.

Nous croyons qu'il faut aussi ranger les urticaires dans ce groupe d'accidents, partageant en cela l'opinion de W. MÉNINGER. Voici une observation personnelle inédite d'un de ces cas :

OBSERVATION II

Le 1^{er} novembre 1933 entre dans le service du Docteur H. FRANÇOIS à la Maison Départementale de Nanterre, le nommé Alexis S..., 34 ans, de nationalité russe. Nous voyons le malade à 5 heures de l'après-midi et nous apprenons de la surveillante qu'il aurait pris 6 gr. de gardénal.

Le malade est dans un coma profond. Lorsque nous l'approchons, nous constatons un état de semi-contraction des membres inférieurs et des mouvements cloniques des membres supérieurs. Mais cela ne dure pas et quelques instants après, le malade est inerte, en relâchement musculaire complet. Pouls rapide, bien frappé, température : 40°, respiration rapide, peu bruyante, lèvres cyanosées. Pupille normale réagissant à la lumière.

Lèvre inférieure et paupière supérieure gauche portent la marque de petites érosions cutanées d'origine apparemment traumatiques.

Cœur et poumons normaux. Réflexes abolis : rotuliens et achilléens. Réflexes de défense conservés.

A la face interne de la cuisse gauche, un peu au-dessus du genou, on remarque une large plaque urticaire, de l'étendue d'une paume de main.

Sur la crête tibiale droite, au-dessous du genou, une lésion cutanée d'eczéma sec.

Saignée de 600 gr. Strychnine à faible dose.

Le 2 novembre, le malade est toujours dans le coma. La plaque urticarienne a disparu. Dans la région sacrée gauche, on remarque une plaque ecchymotique-lie de vin de deux centimètres de long sur un centimètre de large environ, entourée d'une zone érythémateuse.

Pupille en myosis.

Tension Vaquez 11 1/2-7.

Pouls : 150. Respiration : 40 par minute.

La température a ce matin dépassé 40°.

Cyanose des extrémités et des oreilles.

Incontinence d'urines.

Après-midi : température augmente : 41°.

Le soir, à 8 heures : respiration de CHEYNE-STOKES.

Mort.

Cette lésion urticarienne précoce et fugace nous semble d'ordre anaphylactique. On nous objectera que l'on ne sait si ce malade avait antérieurement pris du gardénal ; nous ne pouvons évidemment pas le prouver, faute de renseignements mais, cependant, il est permis de penser que le malade s'est servi de ce médicament pour s'empoisonner parce qu'il s'en était déjà servi.

La lésion sacrée survenue le lendemain peut donner lieu à deux hypothèses : elle pouvait être traumatique et aurait donné lieu à un « décubitus acutus » si le malade avait survécu ou bien, et nous penchons vers cette hypothèse, elle était le premier stade de ces ulcérations sacrées décrites par BIRN et que nous étudierons plus tard.

LES ACCIDENTS BIOTROPIQUES

Certains médicaments introduits dans l'organisme peuvent dans des conditions déterminées exalter la virulence latente de certains microbes ; ainsi pour la série barbiturique qui donne lieu parfois à de véritables maladies infectieuses. Même les auteurs qui n'acceptent pas cette théorie la confirment par leur description : « les éruptions par le véronal ou les autres dérivés de l'acide barbiturique sont capables de simuler tous les exanthèmes et d'induire en erreur même le spécialiste le plus averti, s'il ne tient pas un compte suffisant des circonstances qui ont présidé à l'éclosion des troubles cutanés », disent CAUSSADE, TARDIEU et LACAPÈRE. Et voici comment s'exprime J. VANIER : « En effet, le caractère primordial de ces éruptions barbituriques est d'évoluer comme une véritable maladie infectieuse avec sa phase d'incubation, ses périodes prééruptive, éruptive et sa phase de desquamation, son cortège de signes infectieux, son immunité habituelle et son absence de récives. C'est ce qui a fait donner à ces érythèmes, l'épithète : « d'érythèmes barbituriques pseudo-infectieux ».

Pour nous, qui acceptons la théorie biotrope de MILIAN, nous devons parler d'*érythèmes barbituriques infectieux*.

Leurs caractères généraux ont été définis par CAUSSADE, TARDIEU et LACAPÈRE ; ces éruptions sont, disent-ils : « *prurigineuses, souvent symétriques, éphémères et polymorphes à l'extrême* » ; ils ajoutent de plus, que : « *ces toxidermies barbituriques d'apparence grave surgissent de préférence lorsque le véronal ou ses succédanés sont administrés à dose thérapeutique. Elles sont beaucoup plus rares dans les cas d'intoxication massive.*

Les auteurs ont signalé plusieurs types de ces éruptions et, en particulier celles simulant, disent-ils la rougeole, la scarlatine, la rubéole, l'érysipèle, le rash varicélique.

Les plus fréquentes sont les formes à type de rougeole et de scarlatine.

Description clinique

C'est du 8^e au 14^e jour, que ces éruptions apparaissent, plus souvent au 9^e jour. Il est difficile de les prévoir, malgré les *petits signes avant-coureurs* que l'on a signalés : petite poussée fébrile, toux, inappétence, vomissements, pollakiurie.

Puis apparaît l'*exanthème*, débutant rarement à la face ; il faut le rechercher sur la poitrine, au niveau des poignets et des avants-bras, puis il se généralise.

Il est souvent prurigineux. Deux signes ont été signalés spécialement dans le type scarlatine par MAILLARD, Françoise LÉVY, et FIEHRER. Ce sont :

1° L'œdème qui est, soit :

a) Dermique (érythème scarlatiniforme infiltré de CHAVANY et VANNIER),

b) Soit hypodermique,

c) Soit enfin, œdème des muqueuses ;

2° L'acrocyanose des extrémités.

Ces éruptions s'accompagnent d'*enanthème* atteignant la muqueuse bucco-pharyngée et la conjonctive.

Le tout s'accompagnant de poussées fébriles, de céphalée, d'insomnies.

L'*évolution* se fait en 8 ou 10 jours, parfois moins (4 jours). Les récidives sont exceptionnelles.

Nous allons citer un exemple d'une éruption morbilliforme tirée d'une observation de CAUSSADE, TARDIEU et LACAPÈRE intitulée : « Toxidermie au luminal ayant simulé la rougeole » et produite devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 3 juillet 1925.

Eruption généralisée datant de 4 jours et s'accompagnant de nausées, d'épigastralgie, et de douleurs à la déglutition avec sensation de chaleur dans la bouche.

Il s'agit d'une éruption morbillieuse, n'épargnant par la face, surtout intense au ventre, aux avant-bras et aux cuisses ; les coudes et les genoux et les fesses, ainsi que tous les points où s'exercent la pression du poids du corps sont le siège de placards érythémateux d'aspect rouge vif, ecchymotiques. L'*enanthème* est constitué de macules et de papules douces au toucher, s'effaçant à la pression, il rappelle dans son ensemble celui de la rougeole.

Cependant, l'apyrexie et l'absence de signes généraux d'une part et, d'autre part, la teinte rose pâle de certains éléments strictement maculeux de la face et du ventre pouvaient faire soupçonner dans une certaine mesure la roséole ou la rougeole fruste.

L'examen révélait encore une angine érythémateuse et un piqueté rose du voile du palais, mais le signe de KÖPLICK n'existait pas. La langue était saburrale. La palpation de l'épigastre était légèrement douloureuse ; le foie ne dépassait que d'un travers de doigt le rebord des fausses côtes. Les urines de teinte et d'abondance normale ne contenaient ni sucre, ni albumine, ni sels, ni pigments biliaires. Inappétence, mais pas de diarrhée, ni corysa, ni laryngite. A noter, dans les antécédents personnels, une rougeole survenue il y a une dizaine d'années.

On fait la preuve du barbiturisme : 1 gr. 10 de gardénal en 14 jours.

Le 2^e jour de notre observation (5^e jour de l'éruption) les éléments maculeux devinrent prédominants, confluants aux coudes et aux genoux ; ils s'effaçaient difficilement à la pression. La température se maintenait aux environs de 37°. A l'avant-bras et à la main, l'exanthème pâlisait lorsqu'on mettait le bras dans la position verticale ; ce dernier signe indiquait nettement que l'intensité de l'éruption était sous la dépendance de la stase veineuse. En certains points, siégeaient quelques sudamina. L'évolution de cet exanthème s'est marquée par l'apparition tardive (au 7^e jour) de prurit et d'une sensation de piqûre des bras

et de la face coïncidant avec une desquamation fugace et légèrement furfuracée. La guérison complète survint au 8^e jour.

Formes mixtes. — A côté de ces types généraux, nous devons signaler un aspect différent de ces éruptions qui est le type mixte : en certains endroits l'aspect et celui de la rougeole, plus loin l'éruption est scarlatiniforme.

Un auteur américain, William House raconte que, un sujet après avoir absorbé quinze grains de véronal constata à son réveil une éruption symétriquement distribuée : la face était rouge, hyperhémiee et sur le thorax l'exanthème écarlate comme dans la scarlatine était « furious » comme dans l'érysipèle. Sur les bras, les jambes et la partie antérieure du corps siégeaient des taches de la grandeur d'un demi-dollar, séparées par des espaces de peau saine du diamètre d'un demi-centimètre environ, chaque tache surmontée d'une papule donnait à l'éruption l'aspect d'une piqûre d'abeille. Les taches circulaires sur le corps étaient sur les extrémités allongées et parallèles au grand axe du membre. Dans les régions axillaires, la peau demeurée blanche, offrait un contraste saisissant. La température s'élevait successivement à 105° F., puis à 99° F. pour retomber en quelques jours à la normale. Chez ce même sujet, une dermite identique avait été antérieurement observée, à la suite de l'ingestion de cinq grains de véronal, répétée à toutes les heures.

Ultérieurement, cet hypnagogue reproduisit les mêmes accidents.

En 1907, DUNCAN BULKLEY signale une éruption véronalique déterminée par la double dose de sept grains et demi. L'exanthème survint trois jours après la prise du toxique ; il était intense, surtout aux membres inférieurs ; sur le tronc il affectait le type scarlatiniforme, tandis que sur les membres il se présentait sous la forme de papules aplaties et disséminées dont certaines étaient hémorragiques. L'éruption évolua en quatre jours.

Quel sera le traitement de ces érythèmes infectieux ? Evidemment, on emploiera la thérapeutique des affections dont ils se rapportent : mais quelle conduite doit-on tenir pour le médicament qui est en cause ? Certains auteurs conseillent la cessation immédiate du barbiturique. Nous croyons que cela est la sagesse dans la plupart des cas, sauf lorsque les éruptions surviennent en cours d'un traitement anti-épileptique. Comme l'a montré MAILLARD, arrêter brusquement le traitement, c'est s'exposer à la réapparition brutale des accidents comitiaux. Il recommande de diminuer la dose d'un tiers ou de moitié et de reprendre les doses initiales une fois l'éruption guérie.

LES ACCIDENTS TOXIQUES

I

Vésicules, bulles, pustules

Les accidents toxiques proprement dits du barbiturisme se présentent sous différents aspects, savoir : les vésicules, les bulles, les pustules, les ulcérations et les escharres. Ces deux dernières lésions ayant été décrites tout récemment et n'ayant pas encore fait l'objet d'une étude systématique, nous les examinerons dans un chapitre spécial.

Pour les autres lésions, elles ont toutes deux caractères spéciaux.

1. Elles sont symétriquement distribuées, quel que soit leur siège ;

2. Elles disparaissent très rapidement après la suppression du barbiturique en cause.

Elles n'ont pas de siège spécial et on peut les rencontrer sur n'importe quelle partie du corps. Le prurit est un signe qui nous a semblé assez constant. P.-G. WOOLEY a publié une auto-observation célèbre, à la dose de 15 à 20 grains de véronal apparaissait une dermite discrète unique et solitaire ; simple macule au début, d'aspect papuleux ultérieurement et ne mesurant qu'un centimètre sur deux, puis se recouvrant

à son sommet d'un bouquet de vésicules. Celles-ci se dessèchent et desquament au bout de quelques jours. Cette éruption prurigineuse, symétriquement répartie sur les deux premiers métacarpiens se reproduisait à voionté.

PERNET a signalé un rash bulleux apparaissant sur la face, les lèvres, les mains avec œdème de tout le visage et du palais.

La plus démonstrative nous semble l'observation de LESPINNE de Bruxelles, que cet auteur a publiée en 1924, sous le nom de « *Toxidermie* provoquée par le véronal ».

OBSERVATION I

Il s'agit d'une femme de 58 ans, d'aspect plus sénile que ne le comporte son âge, répondant difficilement et avec lenteur aux questions qu'on lui pose et paraissant très affaiblie cérébralement ; elle a été institutrice et est actuellement pensionnée. La paume des mains présente un érythème généralisé remontant jusqu'aux poignets, érythème rouge très violacé, parsemé de vagues infiltrations papuleuses, plates, assez larges ; aucun œdème ni gonflement autre que ces papules en dômes plats ; aspect général d'une asphyxie locale sans refroidissement marqué, sans hyperhydrose.

Aux pieds, tout le talon est violet jusqu'au milieu de la plante, avec infiltrations papuleuses larges semblables à celles des mains, mais moins nettes.

L'éruption est symétrique aux mains et aux pieds.

A l'angle de la mâchoire à gauche, une nappe d'un rouge plus vif à limites assez nettes, à légère infiltration.

Sur l'omoplate droite, une croûte rocheuse ostréacée, brun verdâtre, de trois centimètres de diamètre, rappelant l'aspect de ces syphilides tertiaires anciennes que nous ne voyons plus que si rarement (ancien rupia).

Sur l'ensemble de la peau, d'aspect très sénile, une desquamation ichtyosique légère ; la malade transpire l'été.

Enfin, dernier symptôme, prurit généralisé diurne et nocturne, mais aucune trace de grattage.

L'état de la peau est tel, *sans aucune modification depuis trois ans.*

Je fis entrer la malade à l'hôpital, afin de l'examiner à l'aise et plus complètement. L'examen des organes et des différents systèmes ne nous fait découvrir aucun symptôme intéressant. Sang : aucune réaction spécifique. Urine normale, sauf une quantité exagérée d'urobiline. Ces différents examens furent faits pendant les premiers jours de son séjour à l'hôpital ; mais j'étais déjà fixé sur l'étiologie des manifestations diverses que présentait la malade, et voici comment : Dès le premier soir, la malade prévient l'infirmière qu'elle ne peut pas dormir si elle ne prend pas de véronal. Mais mon ordre formel étant de ne lui donner aucun médicament et de la maintenir à un régime très simple (lait, féculents, fruits et légumes cuits), on lui refuse son véronal. Le lendemain, à la visite, j'apprends que, depuis trois ans et demi, la malade a pris chaque soir le véronal qu'elle juge indispensable à son sommeil ; l'éruption dure depuis trois ans. Je fais supprimer définitivement toute médication interne et, *propter formam*, je fais appliquer un traitement anodin (enveloppement constant au liniment oléocalcaire). Entrée à l'hôpital le 2 avril, tous les symptômes ont presque complètement disparu moins

d'une semaine après. Je viens de revoir la patiente (22 avril) ; elle est complètement guérie et a retrouvé son intelligence et son humeur antérieure ; elle ne prend plus de véronal et dort malgré cela, mais d'un sommeil léger.

Rien n'y manque. La symétrie des lésions, le prurit, la rapidité extrême avec laquelle ont disparu les accidents lorsque le véronal a été supprimé. De là, l'importance extrême de faire le diagnostic, car aucune thérapeutique n'aurait pu améliorer cette malade.

LES ACCIDENTS TOXIQUES

II

Ulcérations

Tout récemment, on a décrit une lésion cutanée due aux barbiturismes qui n'avait jamais été signalée. C'est un accident du type ulcéreux. Ce sont VILLARET, BITH et DESOILLE qui ont produit quatre observations. A leur suite, COSTE et BOLGERT ont signalé deux cas semblables et enfin Paul SAINTON a ajouté sa contribution à la question en présentant une observation du même genre. Nous allons reproduire ces sept observations et ferons ensuite une étude d'ensemble de cet accident nouvellement décrit. Voici les quatre observations publiées en octobre 1932, par VILLARET, BITH et DESOILLE sous le titre *Ulcérations cutanées dues aux barbituriques*.

OBSERVATION I

M^{lle} Suzanne B..., 16 ans, est amenée à l'hôpital le 13 février 1930 dans un état marqué de somnolence qui dure depuis quatre jours, à la suite d'absorption de 2 grammes de gardénal. Cette jeune fille, débile mentale, avait déjà fait auparavant une tentative de suicide à l'aide du même toxique : elle était restée deux

jours dans le coma, et avait, alors, paraît-il, présenté déjà une *legère escarre sacrée*. Guérie, elle a renouvelé sa tentative à l'aide d'une plus forte dose de gardénal.

A l'examen, lors de l'entrée, on constate, outre de la somnolence, de l'albuminurie et une température à 39°5) *deux ulcérations* qui, d'après les renseignements, sont apparues depuis la tentative de suicide, quatre jours auparavant. Il existe une escarre sacrée, de la largeur de la paume de la main, superficielle, n'intéressant que la peau et les tissus immédiatement sous-jacents : l'autre ulcération, plus petite, siège à la face externe de la cuisse droite, en un point ne correspondant pas à une surface de pression.

Cet état s'améliore rapidement : la somnolence disparaît progressivement : les escarres se cicatrisent en cinq à six jours. La malade quitte l'hôpital le 21 février. *Aucun autre trouble cutané ou muqueux n'a été constaté.*

OBSERVATION II

M^{me} G..., âgée de 30 ans, entre salle Despech dans le coma. Les renseignements obtenus de son entourage affirment qu'elle a pris 3 grammes de gardénal la veille et qu'elle est restée deux heures et demie sans soins.

Le coma est complet : la respiration est profonde, le cœur régulier, la résolution musculaire absolue, les sphincters relâchés. Pas de fièvre. Les réflexes tendineux sont normaux : le réflexe plantaire est en flexion.

A l'examen des téguments, on remarque un pointillé purpurique qui dessine sur la poitrine, autour des

seins, le contour du soutien-gorge que la malade a gardé depuis vingt-quatre heures : la même éruption purpurique existe dans le dos et sur les épaules, de même quant les bretelles du soutien-gorge.

Sur la fosse gauche, on constate une ulcération de la largeur d'une pièce de cinq francs ; de même sur la face externe de la cuisse gauche, dans une région qui ne correspond pas à un point de pression.

En bout de quarante-huit heures, la malade meurt sans être sortie du coma.

OBSERVATION III

4^e C. âgée de 27 ans, entre salle Despach sans connaissance. On apprend que la malade a avalé 2 gr. de gardénal la veille.

Cette jeune femme est dans le demi-coma sous l'influence des mouvements provoqués, elle ouvre les yeux tout en restant dans un état de torpeur accentué, et ne répond que par des mots inarticulés aux questions qui lui sont posées.

Les réflexes sont normaux, pas de réflexe cutané plantaire. Il y a de l'incontinence d'urine. Pas de vomissements, pas de diarrhée.

L'examen somatique ne révèle rien d'anormal. Température à 38°.

L'exploration des téguments montre une ulcération de la grosseur d'une pièce de cinq francs dans la région sacrée.

En bout de trois jours, la malade est sortie du coma et l'ulcération demande une huitaine de jours pour se cicatriser.

OBSERVATION IV

M^{lle} A..., âgée de 20 ans, est apportée salle Delpéch, lit n° 6, le 8 mars 1932, en pleine perte de connaissance. Elle est tombée dans cet état quarante-huit heures auparavant à la suite de l'absorption de 2 gr. de dial. A son entrée, elle est dans le coma complet, avec incontinence des sphincters.

Ce qui attire immédiatement l'attention, c'est l'importance de ses lésions cutanées. *On constate à la plante du pied gauche une large escarre*, grosse comme la paume de la main, et, *à la plante du pied droit, une ulcération* de la grandeur d'une pièce de cinq francs.

Sur le dos du pied droit, phlyctène large comme une pièce de deux francs, et, sur la face dorsale des gros orteils droit et gauche, bulles plus petites qui, après crevaisson, laissent de minimes escarres.

Au niveau des membres supérieurs, à droite et à gauche, sur la face dorsale des poignets, petites ulcérations.

La température est à 38°5 ; aucune lésion viscérale n'est constatée.

Les jours suivants, la malade sort de son coma. Elle quitte l'hôpital le 29 avril, avant que la cicatrisation de ses escarres ne soit achevée.

En juin 1933, COSTE et BOLGERT ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, les deux observations suivantes :

OBSERVATION V

M^{me} Méh..., 31 ans, infirmière, est hospitalisée dans notre service le 31 octobre 1932, en plein coma dû à l'absorption d'une préparation spécialisée à base de

véronal. Il semble qu'elle en ait pris une dose correspondant à 3 gr. 75 de ce barbiturique. La température est à 39°-39°5. Le pouls bien frappé, bat à 100. La tension artérielle est de 10-7 au Vaquez. Abolition des réflexes achilléens et rotuliens. La malade perd ses urines et ses matières.

Elle sort peu à peu du coma et redevient entièrement normale le 6 novembre, les réflexes sont de nouveau trouvés et les troubles sphinctériens disparaissent.

On s'aperçoit alors de l'existence en pleine fesse gauche d'une large ulcération grande comme une paume de main et reposant sur une induration profonde. Apprenant à ce moment que la malade se faisait soigner pour la syphilis (sa réaction de Bordet-Wassermann reste d'ailleurs positive), nous pensons d'abord à un accident local déterminé par une injection. Cependant, l'aspect de la lésion ne cadre guère avec cette hypothèse et, au surplus, la malade précise qu'elle n'a pas reçu de piqûres depuis deux mois. Celles-ci étaient d'ailleurs pratiquées à la partie supéro-externe de la fesse, très loin de l'ulcération actuelle. Nous songeons aussi, en raison de l'abolition des réflexes et de l'apparence trophique de la lésion, à l'existence d'une syphilis nerveuse, médullaire. Mais nous avons dit déjà que les réflexes ont reparu rapidement et la ponction lombaire ramène un liquide en tous points normal avec des réactions colloïdales négatives.

L'ulcération a évolué pendant près de deux mois, devenant une profonde perte de substance à caractère nécrotique, par laquelle cette femme a éliminé une bonne partie de sa masse charnue fessière.

Elle a finalement guéri sans complication aucune, et a quitté l'hôpital après cicatrisation complète.

OBSERVATION VI

M^{me} Del..., 24 ans, entre le 6 novembre 1932, à Tenon, pour une intoxication par le gardénal. Elle en aurait absorbé 4 gr. 50. Malgré l'importance de cette dose, elle ne présente qu'un coma léger, dont on arrive presque à la tirer par des sollicitations insistantes. La sensibilité n'est qu'émoussée. Les réflexes rotuliens ont diminué, mais ils existent. Le réflexe achilléen droit a disparu (ces troubles devaient rapidement s'évanouir, avec le retour à la conscience, survenu en quarante-huit heures).

Dès l'arrivée, on constate sur les deux plantes de pied, l'existence de deux très grosses et larges phlyctènes, symétriquement disposées. Elles contiennent un liquide peu tendu, d'aspect séreux, riche en albumine (55 gr. 20 p. 100) et en polynucléaires altérés.

Elles s'affaîsseront par la suite, prenant un aspect nécrotique et hémorragique. Nous avons pu éliminer de façon certaine l'hypothèse d'une brûlure par bouillotte qu'évoquait dès l'abord l'aspect et la localisation de ces phlyctènes. Il s'agit sans aucun doute de manifestations de l'intoxication gardénalique.

L'examen général ne montre d'autre particularité qu'un souffle précordial intense transversal ne s'accompagnant d'aucun trouble fonctionnel et dû sans doute à une maladie de Roger.

Le 20 novembre, brusquement, érythème scarlatini-forme généralisé à tout le corps. L'éruption est d'ailleurs un peu polymorphe ; par endroits elle affecte un type urticarien ; aux mains et aux plis de flexion, elle évoque plutôt l'aspect d'un eczéma aigu.

La malade aurait été sujette antérieurement à de très nombreuses poussées d'urticaire ou d'eczéma, absolument analogues, nous dit-elle, à celle qu'elle présente

actuellement et qui survenaient au moment des règles. Elle se trouve actuellement enceinte de deux mois, mais il est à noter qu'elle se trouve dans la période mensuelle correspondant aux règles interrompues. Bien que cette éruption, apparue quatorze jours après la prise du gardénal (et survenant — autre fait à noter — après l'absorption d'un œuf), nous semble avant tout, dépendre de l'intoxication barbiturique, nous nous demandons si elle ne serait pas favorisée par la mort du fœtus et le retour à l'état non gravidique. Mais il ne s'est pas produit d'avortement et la réaction de Brouha, Hinglais et Simonnet pratiquée deux semaines plus tard demeurerait positive.

Une nouvelle éruption analogue est apparue trois semaines après la première sans qu'on ait pu cette fois déceler d'autre cause possible de déclenchement qu'une application de baume du Pérou au niveau des ulcérations plantaires.

Ces dernières, après formation, puis chute d'une escarre superficielle, ont guéri entièrement. Il n'a été décelé à aucun moment de troubles de la sensibilité cutanée ni profonde.

A la séance suivante, devant la même Société, Paul SAINTON a produit l'observation suivante :

OBSERVATION VII

Il s'agit d'une malade de 34 ans, mélancolique anxieuse, entrée à la suite d'une crise paroxystique, et soignée auparavant dans un service de chirurgie pour métrite. Elle avait été soumise pour ses accidents nerveux à un traitement par un composé, contenant, d'après la formule déposée, 0 gr. 01 de phénylméthylmalonylurée. La malade aurait pris 0 gr. 06 par jour

pendant huit jours de ce produit. Le 18 mai, elle fut atteinte de fièvre, 38°6 à 40°. Le 24 mai, survint un érythème papuleux assez abondant, avec démangeaisons sur les bras. Elle fut transportée à Claude-Bernard, où l'on aurait hésité entre rash scarlatiniforme, fièvre typhoïde ou intoxication médicamenteuse ; ce diagnostic fut confirmé par la lecture des prescriptions faites. La fièvre cessa rapidement, l'érythème disparut, laissant à la place une desquamation furfuracée au niveau des bras et de la cuisse. A son entrée dans notre service pour ses troubles psychiques on s'aperçut que la malade présentait deux petites ulcérations latérales un peu au-dessus du coccyx. Les escarres, entourées d'une zone indurée et enflammée, et d'ailleurs en voie de guérison, sont de la dimension d'une pièce de 2 francs, du côté droit, et d'une pièce de 10 francs à gauche. Elles ne sont pas dues à un décubitus prolongé.

Nous avons, dans un tableau synoptique, résumé les caractéristiques de ces différentes observations et c'est ainsi que nous pouvons maintenant énumérer les différents caractères généraux de cette curieuse lésion.

1. Et tout d'abord, comment se fait-il que ces lésions n'aient pas été décrites plus tôt ? S'agirait-il d'une préparation différente des barbituriques ? Nous ne le croyons pas et pensons que ce sont des lésions relativement peu fréquentes qui avaient échappé à la sagacité des observateurs ou à leur curiosité.

2. Un des caractères qui nous a le plus frappé est l'apparition très tôt au cours du coma de ces lésions ulcéreuses. Il est à remarquer que dans toutes les

observations, elles ont été constatées dès le premier examen du malade, par conséquent, elles apparaissent très rapidement au cours du coma et c'est assez dire pour indiquer l'immense valeur diagnostique qu'on doit leur attribuer lorsqu'on les rencontre chez un malade dans le coma. Il est évident qu'il aura fallu éliminer auparavant les causes siégeant dans des lésions organiques des centres nerveux.

3. Leur siège est assez fixe, autant qu'on peut le préciser avec les quelques observations que nous possédons. On rencontre ces ulcérations en des points de pression : la région sacrée et les fesses ; et aux membres inférieurs, à la face externe des cuisses, sur le dos et la plante des pieds.

4. Ces ulcérations reposent sur une zone d'induration et sont parfois entourées d'une réaction inflammatoire et cela surtout dans la région sacrée.

5. Leur évolution se fait spontanément vers la guérison. Mais celle-ci est plus ou moins longue ; de six jours à près de deux mois. Cela tient-il à la constitution du malade ? Nous croyons plutôt que le siège de la lésion a son importance, car en consultant notre tableau nous voyons que les ulcérations de la région sacrée guérissent beaucoup plus rapidement que les autres.

6. Elles peuvent s'accompagner d'une lésion d'un autre ordre, soit taches purpuriques (Obs. II), soit érythème scarlatiniforme (Obs. VI et VII).

7. Elles peuvent récidiver lors d'une nouvelle prise du médicament, ainsi que l'a éprouvé la jeune malade de l'observation I.

Auteurs	Dose du médicament	Date d'apparition de la lésion	Durée de la lésion	Nature du médicament	Siège des lésions	Nature des lésions	Degré de l'hyperémie et du barbillisme
VILLARET I.	2 gr.	1 ^{er} jour	6 jours	Gardénal	Région sacrée, cuisse, droite	Escarre et ulcérations	Elat marqué de somnolence
RITH							Guérison
DESOLLE							Coma
V. B. D. II. 16 ans	3 gr.	2 ^e jour	6 jours	Gardénal	Fesse et cuisse gauche	Escarres	Mort
V. B. D. III. 30 ans	2 gr.	2 ^e jour	8 jours	Gardénal	Région sacrée	Escarre	Demi-coma
V. B. D. IV. 25 ans	2 gr.	3 ^e jour	+ de 50 jours	Dial	Plante et dos des pieds, poignets	Escarres, phlyctènes, ulcérations	Guérison
V. B. D. 20 ans					Fesse gauche	Ulcération avec perte de substance	Coma
COSTE	3 gr. 75	7 ^e jour	2 mois	Véronal		Ulcération	Guérison
BOLGERT							
C. B. 31 ans	4 gr. 50	1 ^{er} jour	+ d'un mois	Gardénal	Plante des pieds	Ulcération	Coma léger
C. B. II. 24 ans					Région sacrée	Ulcération	Guérison
SAINTON (Paul)	0 gr. 48	6 ^e jour	20 jours	Rutonal			Erythème
SAINTON (Paul) 34 ans							Guérison

8. Peut-on incriminer certains barbituriques plus que d'autres ? nous ne le croyons pas, puisque dans nos observations, il s'agit quatre fois de gardénal, une fois de véronal, une fois de dial, un fois de rutonal et nous savons qu'actuellement le plus employé des barbituriques est le gardénal.

La dose elle-même ne paraît pas jouer un rôle primordial ; nous voyons se produire les ulcérations avec 3 gr. 75 de véronal et avec 0 gr. 48 de rutonal ; par conséquent, aussi bien dans l'intoxication chronique.

9. Comment peut-on expliquer ces accidents ? COSTE et BOLGERT se posent la question et disent ceci : « S'agit-il d'un trouble trophique, soit d'origine centrale, soit dû à un élément névritique périphérique ou d'une altération d'ordre à la fois compressif et infectieux liée à l'attribution prolongée d'une même région cutanée, à la suppression des réflexes défensifs antalgiques, et à la souillure par les urines et les matières ? Nous croyons, qu'outre les facteurs invoqués dans tout coma dans toute lésion brutale et aiguë des centres cérébraux ou médullaires, il y a place ici pour une influence toxique, particulière aux barbituriques », et nous concluons avec eux, que : « l'on se trouve ramené à l'idée d'un trouble trophique d'origine névritique ou radiculo-médullaire et dû par exemple à l'action du toxique sur les cornes ou les cordons postérieurs ».

CONCLUSIONS

1° Les accidents cutané muqueux du barbiturisme se rencontrent environ dans un cinquième des cas et affectent rarement une allure grave.

2° Les accidents anaphylactiques sont les moins fréquents et apparaissent presque immédiatement après la pénétration du médicament dans l'organisme.

3° Les accidents biotropiques sont les plus fréquents et apparaissent aux alentours du neuvième jour. Ce sont des érythèmes infectieux prurigineux, symétriques et polymorphes. On les rencontre de préférence dans l'intoxication chronique.

4° Les accidents toxiques se présentent sous la forme de vésicules, de bulles, de pustules ou d'ulcérations.

5° Les ulcérations barbituriques sont rares, apparaissent très précocement au cours du coma ou de l'intoxication chronique. Elles ont été constatées à la région sacrée, aux fesses, à la face externe des cuisses, sur le dos et la plante des pieds.

Leur évolution se fait plus ou moins rapidement vers

la régression spontanée. Elles récidivent et peuvent s'accompagner de lésions d'un autre ordre.

Tous les barbituriques à n'importe quelle dose paraissent pouvoir les provoquer.

Vu et approuvé : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

G. ROUSSY.

TANON.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

Vu et permis d'imprimer :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARIAS RODRIGUEZ. — Erythroderma by véronal (*Arch. de Méd. chir. y espec.*, 25 juin 1927, p. 733).
- BABINGTON (S.-H.). — Phénobarbital, rash and other toxic effects report of cases (*California and West. Med.*, 32, 114. feb. 1930).
- BUSSARD et CARRETTE (P.). — Les érythèmes toxiques au cours des états psychopathiques (*Ann. Méd. Psychol.*, pt. 2-90 : 344.348-oct. 1932).
- BULKLEY (L. DUNCAN). — Véronal Dermatitis and the neglect of the Anamnesis (*Journ. Am. Méd. Ass.*, june 1 1903, n° 22, vol. XLVIII, p. 1864).
- CAUSSADE. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 7 mars 1930.
- CAUSSADE, TARDIEU (A.) et LACAPÈRE. — Toxidermie au luminal ayant simulé la rougeole (*Bul. et M. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, n° 24, séance du 3 juillet 1924).
- CAUSSADE, TARDIEU (A.) et LEJARD (Ch.). — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés du barbiturisme (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 36, séance du 27 novembre 1925 (*Revue de Neurologie*, juin 1929).
- CHAVANY. — Réflexions sur l'épilepsie et son traitement (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 10 juin 1931).
- CHAVANY et VANNIER (P.-E.). — *Progrès Médical*, 12 octobre 1929).

- CORNIL et LEGRIS. — Erythèmes scarlatiniformes chez les épileptiques consécutifs au traitement par le gardénal (*Société de Méd. de Nancy*, juillet 1925, *Progrès Méd.* Paris, 1925, n° 70).
- COSTE et BOLGERT. — Ulcérations dues aux barbituriques (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20, séance du 19 juin 1933).
- DÈREUX. — Erythème du neuvième jour dû au rutonal (*Bull. Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20, séance du 8 juin 1928).
- DIVRY (de Liège). — A propos du traitement de l'épilepsie par la phényléthylmalonylurée (*Encéphale*, 1922, n° 4).
- M. S. DOUGERTHY (G.-R.). — Toxic reactions produced by derivatives of barbituric acid. (*South M. J.*, 1925, 1145-1151, nov. 1932).
- DUVOIR et DESOILLE (H.). — Article : barbiturisme (*Pratique médico-chirurgicale*, 1931).
- HERMANN (B.). — Sur un cas d'exanthème au luminal (*Klin. Wochenschrift*, Berlin, 1923).
- HEUYER et LE GUILLANT. — Le barbiturisme chronique (*Soc. Méd. légale*, 13 mai 1929 ; *Ann. Méd. lég.*, juin 1929, p. 438).
- HOUSE (William). — Véronal Dermatitis (*J. Am. Méd. Ass.*, 20 avril 1907, p. 1348).
- JAUSION (H.). — Les phénomènes de photo-sensibilisation en pathologie humaine (*Société Path. comp.*, 7 décembre 1926 et 20 janvier 1927).
- JAUSION (H.), PECKER (A.) et MEERSSEMAN (F.). — *La Presse Méd.*, 3 décembre 1927, p. 1473.
- KLAUSSER. — *Klin. Thérap. Wochenschrift*, Berlin 1911.
- KUHN (J.). — Un cas d'empoisonnement par le véronal (*Hosp. Tadj. Kobeuh*, 1905).
- LANCASTER (A.-H.). — Luminal (phénobarbital), der-

- matitis with case reports (*South M. J.*, 25 : 1142-1145, nov. 1932).
- LAURENT (Marcel). — Variations de l'équilibre vasosympathique au cours de quelques érythèmes (*Thèse Paris*, 1923).
- LEROY. — Gardénalisme subaigu (*Journ. de Neurologie et de Psych.*, mai 1926, n° 5).
- LESPINE. — Toxidermie provoquée par le véronal (*Bruxelles Méd.*, 4, n° 45, 8 mai 1924).
- MAILLARD (G.) et RENARD (G.). — Un nouveau traitement de l'épilepsie, la phényléthylmalonylurée (rutilon) (*Presse Médicale*, 11 mars 1925).
- MAILLARD et THOMAZI (P.). — Douleurs provoquées par certains dérivés barbituriques au cours du traitement de l'épilepsie (*Presse Méd.*, n° 46, 10 juin 1931).
- MAILLARD, LÉVY (Françoise) et FIEHRER. — Les éruptions dues aux dérivés barbituriques, en particulier au cours du traitement de l'épilepsie. considérations sur l'intoxication barbiturique (*Monde Méd.*, n° 823, 1^{er} février 1933).
- MARCHAND. — Du gardénalisme chez les épileptiques (*Soc. Clin. de Méd. Mentale*, 23 mai 1933), (*Encéphale*, n° 6, juin 1923).
- MILIAN. — Les éruptions médicamenteuses (*Bruxelles Méd.*, 1925, 24 octobre, n° 52).
- *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 17 juillet 1925).
- Biotropisme et accidents médicamenteux (*Union Méd. du Nord-Est*, n° 7, juillet 1927).
- MILIAN et LENORMANT. — Erythème du neuvième jour dû au véronal (*Société Française de Derm. et Syphiligr.*, 10 mars 1927).
- MRONSBY (H.-B.). — Case of véronal dermatitis (*Cleveland Méd. Journ.*, janvier 1908).

- PAGNIEZ (Ph.). — Article épilepsie (*Pratique Médico-Chirurgicale* 1931).
- PARKES WEBER. — Un cas d'éruption morbiliforme et bulleuse avec jaunisse, due au luminal chez une enfant atteinte de chorée (*British Journ. of Child. dis.*, octobre-décembre 1925, n° 262-264, p. 280-285).
- PASTEUR, VALLERY-RADOT et BLAMOUTIER. — Accidents cutanés-muqueux provoqués chez le même malade par le véronal et par un autre produit de la série des barbituriques (*Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 nov. 1925).
- PASTEUR, VALLERY-RADOT et ROUGUES. — *Journ. Méd. Français*, mai 1930.
- PERNET (Georges). — Two cases of véronal dermatitis; (*Brit. Méd. Journal*, 1931).
- ELSE PETRI. — Vergiftungen (*Handbuen von Henke und Lubash X*, 1930).
- RAMOND (Louis). — Empoisonnement barbiturique (*Presse Méd.*, 30 sept. 1933, n° 78, p. 1507).
- RAVAUT. — *Bull. Mém. Méd. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 novembre 1911, n° 32.
- SAINTON (Paul). — Légères ulcérations sacrées au cours d'une intoxication par un composé barbiturique pris à doses minimales (*Bull. et Mém. de la Société Méd. des Hôp. de Paris*, n° 20, séance du 19 juin 1933).
- TARDIEU (A.). — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (*Thèse de Paris*, 1924, n° 511).
- *Révision de médecine*, n° 7, 1924.
- TARDIEU (A.) et SIMON-CAMPS. — *Société de Thérapeutique*, 13 février 1924.
- TARDIEU (A.) et MÉDION (A.). — *J. de Méd. de Paris*, n° 17, 1924.

- TARDIEU et BLONDEL. — Les exanthèmes au cours de l'intoxication par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée (*Rev. de Méd.*, n° 4, 1925).
- Traitement et prophylaxie du véronalisme (*Journ. des Praticiens*, 17 janv. 1925).
- Les accidents du barbiturisme (*Gaz. des Hôp.*, 14 avril 1926).
- TARDIEU. — *Soc. des Thérapeutiques*, décembre 1927.
- Barbiturisme. Formes cliniques. Réactions thermiques. Traitement (*Journ. de Méd. français*, 1928, n° 11).
- TARDIEU et CARTEAUD. — Les accidents cutanés et muqueux du barbiturisme (*Journ. Méd. fr.*, 1928, n° 11).
- TRÉMOLIÈRES et TARDIEU. — Contribution à l'étude toxicologique et pathogénique du barbiturisme. Rôle capital du foie (*Bull. Soc. de Th.*, 8 juin 1927).
- Rôle du foie dans le barbiturisme (*Le Bull. Méd.*, n° 40, 1^{er} octobre 1928).
- VANIER. — Les érythèmes barbituriques (*Journ. de Méd. et de Chir. pratique*, 25 juillet 1930).
- VILLARET, BITH et DESOILLE. — Ulcérations cutanées dues aux barbituriques (*Paris Médical*, n° 44, 29 octobre 1932).
- WEILL (P.). — L'action des anesthésiques sur le sang (*Presse Méd.*, Paris, 1905, 1, p. 98).
- WOOLEY (Paul-G.) (de Bangkok). — Véronal dermatitis (*Journ. Ann. Méd., ass.*, n° 26, V. XLIX, p. 2153, 28 décembre 1907).
- ZENGERLY. — Deux cas d'exanthèmes véronaliques (*Strassburg Medical Zeit.*, 1907, p. 45-46).

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6°
